Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 15/04/2024
Data de Aprovação: 30/09/2024

RELATO DE CASO

# Leucodistrofias e o desafio diagnóstico: Relato de caso pediátrico de leucodistrofia metacromática

## *Leukodystrophies and the diagnostic challenge: Report of a pediatric case of metachromatic leukodystrophy*

Lisandra Coneglian de Farias[1], Caio Sousa Cortes[1], Mara Lúcia Schmitz Ferreira Santos[1], Andressa Taine Szczypkovski[1], Mônica Alexandra Conto[1], Suelen dos Santos Henrique[1], Daniel Almeida Valle[1]

**Palavras-chave:**
Neonatologia,
Relatos de casos,
Perinatologia,
Hérnias diafragmáticas congênitas.

## Resumo

**Introdução:** A leucodistrofia metacromática (MLD) é uma doença neurodegenerativa rara que afeta o sistema nervoso central causada pela deficiência da arilsulfatase A (ARSA). É autossômica recessiva, cuja prevalência é 1:40.000. Apresenta três formas: infantil, juvenil e adulta, sendo a infantil a mais grave. **Objetivo:** Relatar o raro caso de leucodistrofia metacromática na forma infantil. **Relato de caso:** Menina, 4 anos, previamente hígida. Neurodesenvolvimento normal até os 2 anos. Aos 2 anos e 9 meses, apresentou quadro de febre persistente e início de regressão do neurodesenvolvimento. Aos 3 anos e 6 meses, iniciou com ocorrências de movimentos clônicos em membros inferiores variáveis, de duração de segundos, aventada hipótese de crises epilépticas, iniciado tratamento com valproato de sódio. Sem melhora. Aos 3 anos e 10 meses, regrediu a afasia e disfagia grave. Ressonância nuclear magnética (RNM) crânio e neuroeixo evidenciou alterações de substância branca profunda periventricular simétricas de substrato inflamatório. Realizado ensaio enzimático para atividade da arilsulfatase A em leucócitos com resultado de 0,90 (VR 5-20), evidenciando enzima insuficiente. Optou-se pela coleta de sequenciamento completo do exoma que evidenciou variante em homozigose no gene ARSA p.Phe377del, com diagnóstico compatível com leucodistrofia metacromática. **Conclusão:** A MLD é um erro inato do metabolismo lisossomal do grupo dos esfingolípidos, pouco conhecido na população pediátrica, com evolução clínica fatal. Na impossibilidade da realização de testes enzimáticos e genéticos, a RNM desempenha papel imprescindível. Tendo em conta que a patologia é autossômica recessiva, estabelecer um diagnóstico definitivo não só tem implicações terapêuticas, mas também para aconselhamento genético.

[1] Hospital Pequeno Príncipe, Neurologia infantil - Curitiba - PR - Brasil.

**Endereço para correspondência:**
Lisandra Coneglian de Farias.
Hospital Pequeno Príncipe. Rua Desembargador Motta, nº 1070, Água Verde, Curitiba, PR, Brasil. CEP: 80250-060. E-mail: lisandra.coneglian@gmail.com

Resid Pediatr. 2025;15(2).
DOI: 10.25060/residpediatr-2025.v15n2-1276

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

**Keywords:**
Arylsulfatases,
Leukodystrophy,
Metachromatic,
Diagnostic Techniques,
Neurological.

## Abstract

**Introduction:** Metachromatic leukodystrophy(MLD) is rare neurodegenerative disease that affects central nervous system caused by arylsulfatase A deficiency(ARSA). It is autosomal recessive with prevalence of 1:40,000. It has three forms: infantile, juvenile and adult, with infantile being the most serious. The objective this article is to report the rare case of metachromatic leukodystrophy in the infantile form. **Case report:** Girl, 4 years old, previously healthy. Normal neurodevelopment up to 2 years. At 2 years and 9 months, presented with persistent fever and the onset of neurodevelopmental regression. At 3 years and 6 months, began experiencing variable clonic movements in the lower limbs, lasting seconds, suggesting the possibility of epileptic seizures, and starting treatment with sodium valproate. No improvement. At 3 years and 10 months, aphasia and severe dysphagia regressed. Cranial and neuroaxis nuclear magnetic resonance imaging(MRI) showed symmetrical periventricular deep white matter changes with an inflammatory substrate. An enzymatic assay was carried out for ARSA activity in leukocytes with a result of 0.90(VR 5-20), showing insufficient enzyme. We chose to collect whole exome sequencing, which showed a homozygous variant in the ARSA p.Phe377del, compatible with metachromatic leukodystrophy. **Discussion and conclusion:** MLD is an inborn error of lysosomal metabolism of the sphingolipid group, little known in the pediatric population with a fatal clinical course. If it is impossible to carry out enzymatic and genetic tests, MRI plays an essential role. Considering that the pathology is autosomal recessive, establishing a definitive diagnosis not only has therapeutic implications, but also for genetic counseling.

## INTRODUÇÃO

A leucodistrofia metacromática (MLD) é uma doença neurodegenerativa rara e progressiva que afeta o sistema nervoso central. É causada pela deficiência de uma enzima chamada arilsulfatase A (ARSA), que é responsável pela quebra de um tipo de lipídio chamado sulfatide. O acúmulo desse no sistema nervoso central causa desmielinização. A prevalência varia de 1:40.000 a 1:100.000. A doença tem três formas: infantil, juvenil e adulta, sendo que a forma infantil é a mais grave e a forma adulta é a mais leve. Os sintomas variam dependendo da forma da doença, destacam-se as manifestações neurocognitivas e motoras[1]. A forma infantil é a mais grave e ocorre nos primeiros anos de vida. Os sintomas começam entre os 18 meses e os 3 anos de idade e incluem atraso no desenvolvimento, problemas de coordenação, convulsões, paralisia e demência.

Os achados de imagem mais característicos da doença são identificados em estudos de ressonância nuclear magnética de crânio (RNM) evidenciando hiperintensidades da substância branca periventricular. Na tomografia de crânio observam-se hiperdensidades da substância branca, principalmente nas regiões frontal e parietal. O diagnóstico definitivo é bioquímico e genético. No sangue e urina dosa-se nível anormalmente baixo de arilsulfatase A[2,3].

O objetivo deste artigo é relatar o raro caso pediátrico de leucodistrofia metacromática na forma infantil.

## RELATO DE CASO

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Pequeno Príncipe (CAEE: 64291122.0.0000.0097). Os familiares da paciente assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para utilização das imagens e informações da paciente, de acordo com as normas do Conselho de Revisores Institucionais.

Feminino, 4 anos. Provenientes do Macapá. Criança previamente hígida. É a primogênita do casal, terceira geração de casamento consanguíneo, gestação sem intercorrências. Neurodesenvolvimento normal até os 2 anos. Aos 2 anos e 9 meses, apresentou quadro de febre persistente e regressão do neurodesenvolvimento. Aos 3 anos e 6 meses, iniciou com ocorrências de movimentos clônicos em membros inferiores variáveis, de duração de segundos. Na ocasião passou em consulta com neuropediatra, que questionou a possibilidade de crises epilépticas e iniciou tratamento com valproato de sódio (VPA). Os eventos diminuíram em frequência, mas não cessaram completamente. Aos 3 anos e 10 meses regrediu a afasia e disfagia grave.

Foi admitida em nossas dependências devido essas queixas, além de alteração do nível de consciência. Durante o internamento, realizados exames complementares, de relevância encontramos proteinorraquia e importante alteração em exame de neuroimagem. A RNM crânio e neuroeixo evidenciou alterações de substância branca profunda periventricular, simétricas de substrato inflamatório (Figura 1). Realizado ensaio enzimático para atividade da arilsulfatase A em leucócitos com resultado de 0,90 (VR 5-20), evidenciando enzima insuficiente. Optou-se pela coleta de sequenciamento completo do exoma que evidenciou variante em homozigose no gene ARSA p.Phe377del, diagnóstico compatível com leucodistrofia metacromática (MLD). A menor segue em acompanhamento em nosso serviço para manejo clínico. Foi realizado aconselhamento genético.

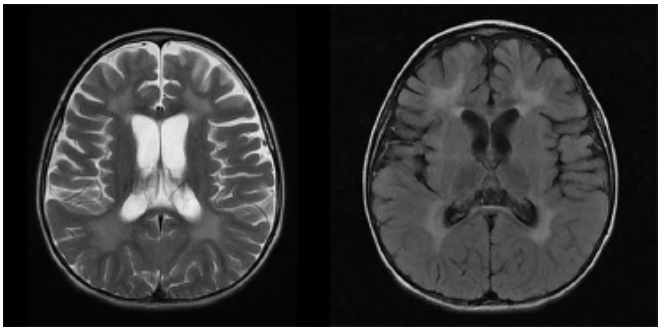


**Figura 1.** As sequências axial de ressonância magnética cerebral ponderada em T2 (esquerda) e FLAIR (direita) de ressonância magnética cerebral revelaram alterações de substância branca profunda periventricular, simétricas de substrato inflamatório.

## DISCUSSÃO

Apresentamos as características clínicas e a avaliação genética de uma paciente brasileira com MLD forma infantil. A MLD é um erro inato do metabolismo lisossomal causado pela deficiência de arilsulfatase A (ARSA), responsável pela hidrólise das ligações éster de galactosil e lactosil sulfatídeos. A baixa concentração dessa enzima provoca o acúmulo intralisossomal em grânulos metacromáticos de sulfatídeo abundante na substância branca do sistema nervoso central (oligodendrócitos, macrófagos e células de Schwann) e do periférico, especialmente nas bainhas de mielina[2]. O acúmulo de sulfatídeo causa a desmielinização, responsável pela maior parte das manifestações clínicas. Ocorre também formação de depósitos em órgãos viscerais como rins, fígado, vesícula biliar, pâncreas, testículos e córtex adrenal[3].

O gene ARSA está localizado no braço longo do cromossomo 22 e consiste em oito éxons, sendo de herança monogênica autossômica recessiva. Já foram relatadas mais de 100 mutações relacionadas. Há uma relação entre genótipo e expressão fenotípica. Pacientes com homozigose para alelos que não expressam nenhuma atividade enzimática apresentam a forma infantil mais grave. Os pacientes que apresentam heterozigose para o alelo nulo evoluem com a forma juvenil ou adulta. Já a homozigose para alelos que expressam baixos níveis da enzima costuma se manifestar como sintomas atenuados na forma adulta[4].

A manifestação clínica é dividida em três variantes conforme idade de início dos sintomas. São reconhecidos três tipos de variantes: infantil tardia, entre 12 e 18 meses; juvenil, entre 4 e 16 anos; e início na idade adulta, após a puberdade. Na apresentação precoce predomina o déficit motor, precedendo a deterioração mental, semelhante ao nosso caso.

Em 1932 foram relatados pelo médico Greenfield pela primeira vez os casos de dois pacientes de 3 anos de idade com regressão do neurodesenvolvimento e quadro compatível com leucodistrofia metocromática[5].

A variante infantil tardia se manifesta até os 30 meses de vida, mais comumente entre 12 a 24 meses. Caracteriza-se pela rápida e súbita regressão dos marcos do neurodesenvolvimento, principalmente motor, distúrbios de movimentos e arreflexia. Evoluem para tetraplegia espástica, distúrbios de deglutição de tal forma que muitos evoluem com necessidade de gastrostomia. O curso tardio da doença é a evolução para deterioração cognitiva, perda de controle cervical, nistagmo horizontal, atrofia óptica, dor a estímulos leves, distonia, epilepsia e por fim óbito em estado de descerebração[1,6].

Por outro lado, a forma juvenil é marcada pelo aparecimento de alterações comportamentais antes dos sintomas motores. Piora no rendimento escolar, comportamentos inadequados e sintomas psiquiátricos têm início insidioso e podem ser erroneamente diagnosticados como esquizofrenia ou depressão. Os sintomas motores, como incoordenação e redução dos reflexos tendinosos, manifestam-se posteriormente. Contudo, uma vez que sintomas neurológicos como hipertonia e espasticidade são estabelecidos, o declínio motor é rápido[4,7].

A forma adulta, também de início insidioso, manifesta-se por alterações comportamentais e intelectuais, instabilidade emocional e perda de memória. Ainda que sintomas neurológicos periféricos progressivamente apareçam, a maioria dos pacientes sobrevive por anos[6,8].

As alterações em ressonância magnética de crânio já são evidentes logo no início da manifestação dos sintomas. A imagem característica em RNM de crânio no início é de sinal hiperintenso e confluente em corpo caloso e regiões parieto-occipitais e periventriculares. Conforme a doença progride, as lesões avançam para ambos os hemisférios. Outra característica são linhas tigroides na substância branca correspondentes à preservação perivascular de mielina. À espectroscopia, é possível visualizar baixos níveis de N-acetilaspartato, correspondente à perda neuronal difusa, e acúmulo de mio-inositol, compatível com gliose reativa e elevação de colina, referente a aumento do *turnover* celular da mielina e desmielinização[6,7].

O diagnóstico bioquímico é feito com dosagem sérica do nível de atividade da enzima ARSA em leucócitos. Contudo, nos casos de pseudodeficiência, os níveis podem ser baixos e o paciente ser assintomático ou com sintomas brandos. Por outro lado, no caso de níveis normais com manifestação típica e alterações já presentes em RNM, deve-se considerar hipótese de deficiência de saposina B, coativador enzimático essencial da ARSA. Portanto, a dosagem de sulfatídeos em amostra urinária de 24 horas é de extrema importância para complementar a investigação, uma vez que estão significativamente elevados na urina de pacientes com leucodistrofia[6,7].

Até o presente momento, não há terapias curativas para a MLD infantil tardia que possam reverter o curso da doença, mas apenas medidas de suporte. O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) permite que os monócitos do doador atravessem a barreira hematoencefálica e se diferenciem em micróglia com o objetivo restabelecer os níveis enzimáticos de ARSA. Contudo, a substituição das células da substância branca é um processo lento e pode levar de 12 a 24 meses para a estabilização, ao contrário da rápida progressão da doença. Quanto mais agressivo o fenótipo e quanto maior o intervalo entre início dos sintomas e o transplante, menor a chance de sucesso.

Portanto, o transplante mostrou-se ineficaz para a reversão das lesões e dos sintomas permanentes causados pela doença. Há de se pontuar também que os riscos do transplante, como a evolução para a doença enxerto-hospedeiro, além de que o transplante não reverte as lesões já instaladas no sistema nervoso periférico[4,6,7].

Há estudos em andamento para desenvolvimento de terapias alternativas que objetivam modificar o curso natural da doença. A maior dificuldade com a reposição enzimática endovenosa para a MLD é a transposição da barreira hematoencefálica, diferentemente das outras doenças de depósito lisossomal sem envolvimento de sistema nervoso central[7,9,10].

Ademais, o TCTH e a terapia gênica são melhores indicadas na fase pré-sintomática ou na fase inicial, períodos de difícil diagnóstico clínico. Na ausência de teste de triagem neonatal, os pacientes são diagnosticados nessas fases somente a partir da identificação de irmão mais velho afetado. Dessa forma, até dois terços dos pacientes são diagnosticados fora da janela de oportunidade. O atraso no diagnóstico pode ser de até 3 anos, enquanto a deterioração nesse período é rápida. Uma metodologia proposta para triagem a partir de sangue seco em papel filtro é a análise escalonada da quantificação de sulfatídeos C 16:0, dosagem da atividade de ARSA e sequenciamento do gene ARSA, com uma especificidade final de 100%[9,10].

Uma revisão sistemática aponta que apenas 50% das crianças sobrevivem além de 2,7 anos do aparecimento dos primeiros sintomas e que apenas 25% sobrevivem por até 5 anos. A taxa de sobrevivência está relacionada aos cuidados de suporte (nutrição por gastrostomia, medidas de higiene e uso de antibióticos durante intercorrências infecciosas)[7,8].

## CONCLUSÃO

A leucodistrofia metacromática é uma doença neurodegenerativa rara e progressiva causada pela deficiência de uma enzima que quebra um lipídio chamado sulfatide. O acúmulo desse no sistema nervoso central causa desmielinização. A doença apresenta-se de três formas, sendo a infantil a mais grave, com início nos primeiros anos de vida e sintomas como regressão do neurodesenvolvimento, problemas de coordenação, convulsões, paralisia e demência. Não existe cura para a MLD, mas o diagnóstico e tratamento precoces podem ajudar a retardar a progressão da doença. O tratamento geralmente inclui fisioterapia, terapia ocupacional e medicamentos para controlar os sintomas.

## REFERÊNCIAS


1. Espejo LM, de la Espriella R, Hernández JF. Leucodistrofia metacromática. Presentación de caso. Rev Colomb Psiquiatr. 2017;46(1):44-9. DOI: 10.1016/j.rcp.2016.05.001
2. Alvarez-Pabón Y, Lozano-Jiménez JF, Di Lizio-Miele KG, Contreras-García GA. Late infantile metachromatic leukodystrophy: case report. Arch Argent Pediatr. 2019;117(1):e52-e5.
3. Alencar B, Carvalho T. Leucodistrofia Metacromática Infantil: principais manifestações clínicas e a atuação da fisioterapia. Rio de Janeiro: Anima Educação; 2023 [citado 26 set 2024]. Disponível em: https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/2e2c6243-a76e-4318-8e52-89af417201ac
4. Biffi A, Lucchini G, Rovelli A, Sessa M. Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. Bone Marrow Transplant. 2008;42(Suppl 2):S2-6.
5. Greenfield JG. A Form of Progressive Cerebral Sclerosis in Infants associated with Primary Degeneration of the Interfascicular Glia. Proc R Soc Med. 1933;26(6):690-7.
6. Gieselmann V, Krägeloh-Mann I. Metachromatic leukodystrophy--an update. Neuropediatrics. 2010;41(1):1-6.
7. van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(2):261-73. DOI: 10.1016/j.beem.2014.10.001
8. Mahmood A, Berry J, Wenger DA, Escolar M, Sobeih M, Raymond G, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. J Child Neurol. 2010;25(5):572-80.
9. Laugwitz L, Schoenmakers DH, Adang LA, Beck-Woedl S, Bergner C, Bernard G, et al. Newborn screening in metachromatic leukodystrophy - European consensus-based recommendations on clinical management. Eur J Paediatr Neurol. 2024;49:141-54.
10. Morton G, Thomas S, Roberts P, Clark V, Imrie J, Morrison A. The importance of early diagnosis and views on newborn screening in metachromatic leukodystrophy: results of a Caregiver Survey in the UK and Republic of Ireland. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):403.